

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



543186

(43)国際公開日  
2004年8月5日 (05.08.2004)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2004/065344 A1

(51)国際特許分類:  
57/58, 211/27, 209/88, C07B 57/00 C07C 51/487,

(MATSUYAMA, Keisuke) [JP/JP]; 〒6512272 兵庫県  
神戸市西区狩場台1丁目12-8 Hyogo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/000442

(74)代理人: 南條 博道 (NANJO, Hiromichi); 〒5300047 大  
阪府大阪市北区西天満3丁目2番9号翁ビル5階  
Osaka (JP).

(22)国際出願日: 2004年1月20日 (20.01.2004)

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 長瀬産業  
株式会社 (NAGASE & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5508668  
大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号 Osaka (JP).

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72)発明者; および

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 神山 俊治  
(KAMIYAMA, Shunji) [JP/JP]; 〒6512273 兵庫県  
神戸市西区糹谷2丁目19-4 Hyogo (JP). 吉田 和人  
(YOSHIDA, Kazuto) [JP/JP]; 〒6711561 兵庫県揖保  
郡太子町鶴264 フルネーゼ鶴205号 Hyogo (JP). 千種 康男  
(CHIKUSA, Yasuo) [JP/JP]; 〒6700074 兵  
庫県姫路市御立西6丁目8-8 Hyogo (JP). 松本 淳  
(MATSUMOTO, Jun) [JP/JP]; 〒6750104 兵庫県加  
古川市平岡町土山1168-702 Hyogo (JP). 松山 恵介

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE FLURBIPROFEN

(54)発明の名称: 光学活性なフルルビプロフェンの製造方法

(57) Abstract: A process for producing optically active flurbiprofen. The process comprises: a step in which a racemic modification of flurbiprofen is mixed with (S)- or (R)-3-methyl-2-phenylbutylamine in an organic solvent to obtain a diastereomeric salt; and a step in which the diastereomeric salt is treated with an acid in a second solvent. The process does not necessitate repetitions of a procedure for optical resolution, and flurbiprofen having a desired absolute configuration can be produced extremely efficiently.

(57)要約: 本発明は、光学活性なフルルビプロフェンの製造方法を提供する。本発明の製造方法は、有機溶媒中で、  
フルルビプロフェンのラセミ体と、(S)-または(R)-3-メチル-2-フェニルブチルアミンとを混合してジア  
ステレオマー塩を得る工程; および該ジアステレオマー塩を第二溶媒中で酸処理する工程; を包含する。本発明の  
方法では、光学分割の手順を複数回繰り返す必要もなく、極めて効率的に所望の絶対配置を有するフルルビプロ  
フェンを得ることができる。

WO 2004/065344 A1

## 明細書

## 光学活性なフルルビプロフェンの製造方法

## 5 技術分野

本発明は、光学活性なフルルビプロフェンの製造方法に関する。より詳細には、フルルビプロフェンのラセミ体から光学純度に優れるフルルビプロフェンを効率的に製造する方法に関する。

## 10 背景技術

フルルビプロフェンは、消炎鎮痛剤などとして医薬の分野で利用される物質であり、特に (S) -フルルビプロフェンは優れた薬効を有することが知られている（例えば、米国特許第 5 1 9 0 9 8 1 号）。

フルルビプロフェンは、通常、ラセミ体の形態で製造されている。このラセミ体から、例えば、光学活性なアミン化合物（より具体的な例としては  $\alpha$ -フェニルエチルアミン）を光学分割剤として用いる光学分割方法により、光学純度の高いフルルビプロフェンを製造し得ることが知られている（例えば、特開昭 5 4 - 1 5 4 7 2 4 号公報および米国特許第 4 2 0 9 6 3 8 号）。

上記光学分割剤を使用する方法は、フルルビプロフェンのラセミ体を構成する一組の鏡像体と、第三の光学活性物質とから生成するジアステレオマーの物理的性質の差を利用するものである。

しかし、これらの方法では、得られるフルルビプロフェンの光学純度をより向上させるためには、頻回にわたる分割操作が必要とされる。そのため、所望の光学純度を有するフルルビプロフェンを効率よく製造することが困難であった。

ところで、ラセミ体の物質を光学分割する場合、光学分割剤として、どの

ような対掌体を使用すれば、目的の鏡像体と選択的に塩を形成して難溶性の結晶を提供できるかについて的一般則は知られていない。そのため、通常は、光学分割すべき物質に対して、種々の光学分割剤と種々の溶媒とを組み合わせた予備的実験を非常に多くの回数繰り返すことが不可欠であり、したがつ  
5 て好適な光学分割剤の選定は困難を極める。また、上記のように比較的好ましい光学分割剤を見出したとしても、頻回にわたる分割操作が必要とされる。そのため、工業的生産性を高める点からも、より効率的な光学分割方法の開発が所望されている。

## 10 発明の開示

本発明の目的は、フルルビプロフェンのラセミ体から、所望の絶対配置を有するフルルビプロフェンを、優れた光学純度で効率よく製造することができる方法を提供することにある。

本発明は、光学活性なフルルビプロフェンを製造するための方法を提供し、  
15 該方法は、有機溶媒中で、フルルビプロフェンのラセミ体と、(S)－または(R)－3－メチル－2－フェニルブチルアミンとを混合してジアステレオマー塩を得る工程；および該ジアステレオマー塩を第二溶媒中で酸処理する工程；を包含する。

好ましい実施態様では、上記ジアステレオマー塩を得る工程において、  
20 (S)－3－メチル－2－フェニルブチルアミンが用いられる。

好ましい実施態様では、上記有機溶媒は、1個から3個の炭素数を有するアルコール、トルエンおよびキシレンからなる群より選択される少なくとも1種の溶媒である。

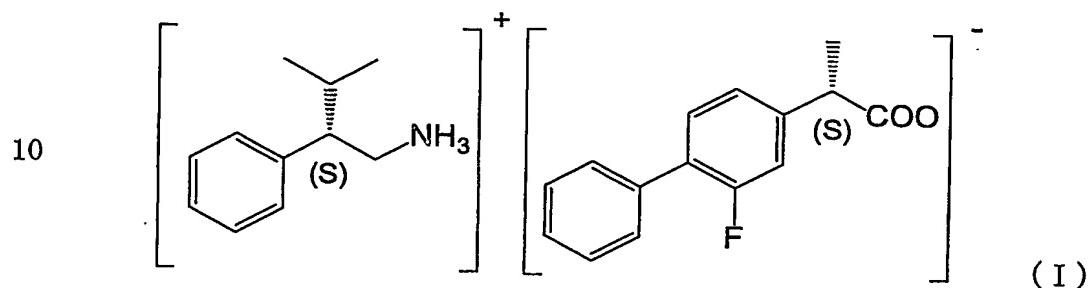
好ましい実施態様では、上記有機溶媒は、含水溶媒である。  
25 より好ましい実施態様では、上記有機溶媒は、20 v/v%以下の割合で水を含有する有機溶媒である。

好ましい実施態様では、上記第二溶媒は疎水性溶媒または水である。

本発明はまた、有機溶媒中で、(S)－または(R)－3－メチル－2－フェニルブチルアミンと、フルルビプロフェンのラセミ体とを混合することにより得られる、ジアステレオマー塩を提供する。

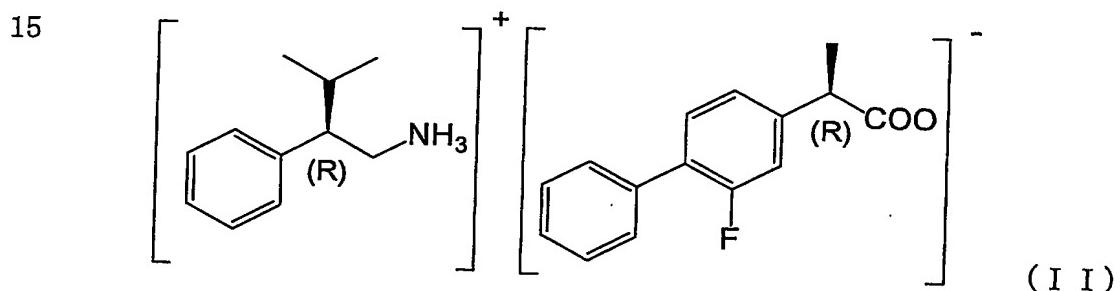
5 好ましい実施態様では、上記3－メチル－2－フェニルブチルアミンはS－配置を有する。

本発明はまた、以下の式(I)：



で表されるジアステレオマー塩を提供する。

本発明はまた、以下の式(II)：



20 で表されるジアステレオマー塩を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の光学活性なフルルビプロフェンの製造方法においては、まず、有機溶媒中で、フルルビプロフェンのラセミ体と、(S)－または(R)－3－メチル－2－フェニルブチルアミンとを混合して、ジアステレオマー塩を形成させる。

- 本発明に用いられるフルルビプロフェンのラセミ体は、当業者に周知の方法により製造され、例えば、米国特許第3 7 5 5 4 2 7号または米国特許第3 9 5 9 3 6 4号に記載の方法によって製造され得る。なお、本明細書中に用いられる用語「フルルビプロフェンのラセミ体」とは、(S) -フルルビ  
5 プロフェンと (R) -フルルビプロフェンとの混合物をいい、(S) -フルルビプロフェンと (R) -フルルビプロフェンとのモル比が 50 : 50 である混合物だけでなく、(S) -フルルビプロフェンと (R) -フルルビプロフェンとのモル比が 20 : 80 から 80 : 20 まで、好ましくは 30 : 70  
10 から 70 : 30 までの範囲内にある混合物をも包含している。
- 10 本発明に用いられる 3-メチル-2-フェニルブチルアミンは、光学分割剤として機能するものであり、(S) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンまたは (R) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンのいずれかである。本発明において、(S) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンまたは (R) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンは、製造が所望される光  
15 学活性なフルルビプロフェンの絶対配置に応じて選択される。すなわち、上記フルルビプロフェンのラセミ体から、(S) -フルルビプロフェンを得ようとする場合は、(S) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンが使用され、あるいは (R) -フルルビプロフェンを得ようとする場合は、(R) -  
3-メチル-2-フェニルブチルアミンが使用される。
- 20 本発明においては、製造される (S) -または (R) -フルルビプロフェンの光学純度を高めるために、光学純度の高い (S) -または (R) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンを使用することが好ましい。(S) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンまたは (R) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンのいずれにおいても、光学純度は、好ましくは 70 % ee  
25 以上であり、より好ましくは 80 % ee 以上であり、さらにより好ましくは 90 % ee 以上である。

(S) 一または (R) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンの使用量は、特に限定されないが、使用される上記フルルビプロフェンのラセミ体中に含まれる所望の鏡像体（すなわち、(S) 一または (R) -フルルビプロフェン）1モルに対して、好ましくは0.6モル以上の使用量であり、より好ましくは0.6モル～2モルである。光学分割剤の使用量を節約する点を考慮すれば、0.8モル～1.2モルの範囲に設定されることがさらにより好ましい。

本発明においては、上述のように、フルルビプロフェンのラセミ体と、(S) 一または (R) -3-メチル-2-フェニルブチルアミンとを用いたジアステレオマー塩の形成は、有機溶媒中で行われる。ここで用いられる有機溶媒の具体的な例としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族溶媒；メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ブチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコールなどの低級アルコール；酢酸エチルエステルなどのエステル類；およびイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテルなどのエーテル類；ならびにこれらの組合せが挙げられる。特に、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコール、および／またはトルエンまたはキシレンのような芳香族炭化水素の溶媒を使用することが好ましい。また、本発明に用いられる有機溶媒は、光学純度の高いフルルビプロフェンを製造することができる点から水を含む含水溶媒であってもよい。含水溶媒を使用する場合、溶媒全体に対する水の割合（含水率）は、20v/v%以下、好ましくは0.01v/v%～20v/v%、より好ましくは10v/v%～20v/v%である。このような含水溶媒を用いることにより、光学分割後のフルルビプロフェンの光学純度をさらに向上させることができる。本発明においては、有機溶媒として、10v/v%～20v/v%の含水率を有するC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコールを使用することがさらに好ましい。

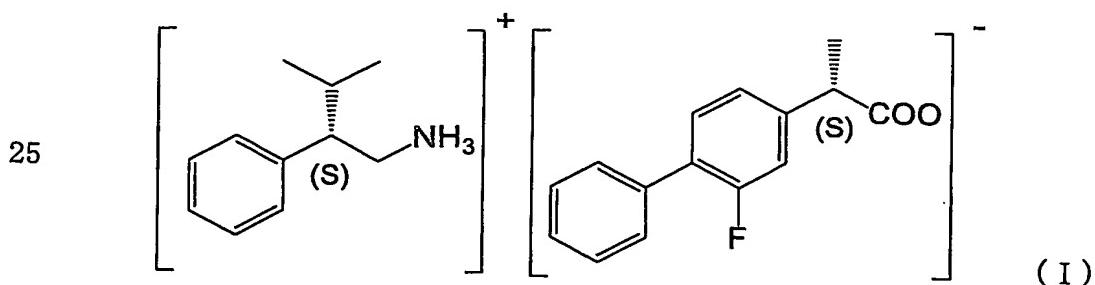
なお、本発明に用いられる有機溶媒の量は、当業者によって適宜選択され

得、特に限定されない。

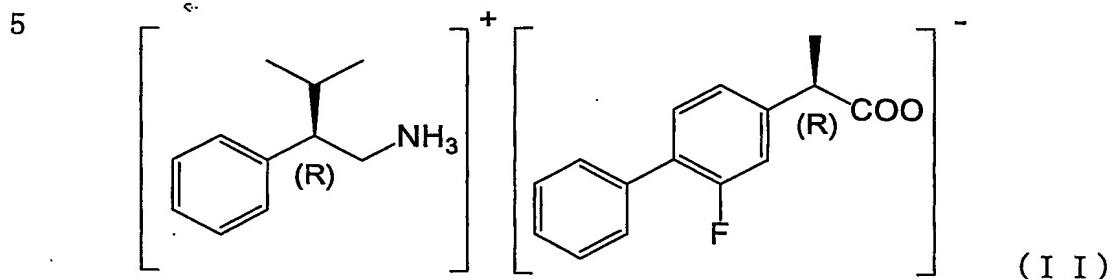
ジアステレオマー塩の形成は、より具体的には以下のいずれかの手順により行われる：すなわち、上記フルルビプロフェンのラセミ体を、例えば、加温下にて上記有機溶媒中に溶解し、その後、この溶液に所定量の (S) 一または (R) - 3-メチル-2-フェニルブチルアミンを攪拌しながら添加する； (S) 一または (R) - 3-メチル-2-フェニルブチルアミンを、例えば、加温下にて上記有機溶媒中に溶解し、その後、この溶液に所定量のフルルビプロフェンのラセミ体を攪拌しながら添加する；あるいは、フルルビプロフェンのラセミ体を、例えば、加温下にて上記有機溶媒に溶解させた溶液と、 (S) 一または (R) - 3-メチル-2-フェニルブチルアミンを、例えば、加温下にて別の上記有機溶媒に溶解させた溶液とをそれぞれ調製し、その後これらの溶液を攪拌しながら混合する。なお、上記加温において設定される具体的な温度は、使用する上記有機溶媒の種類によって変化するため特に限定されない。

その後、この溶液を徐冷することにより、溶液中の (S) 一または (R) - 3-メチル-2-フェニルブチルアミンと、当該 3-メチル-2-フェニルブチルアミンと同一の絶対配置を有するフルルビプロフェンとからジアステレオマー塩が形成され、これが優先的に析出する。

本発明において析出するジアステレオマー塩は、例えば、 (S) - 3-メチル-2-フェニルブチルアミンを使用した場合では、この (S) - 3-メチル-2-フェニルブチルアミンとラセミ体中の (S) - フルルビプロフェンとの、例えば、以下の式 (I) :



で表される塩である。他方、(R) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミンを使用した場合では、本発明において形成されるジアステレオマー塩は、この (R) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミンとラセミ体中の (R) - フルルビプロフェンとの、例えば、以下の式 (I I) :



10 で表される塩である。

上記 2 つのジアステレオマー塩はいずれも、使用した有機溶媒に対し不溶性であり、その結果、有機溶媒中で析出する。

上記ジアステレオマー塩の析出後、この塩は、例えば濾過することにより、容易に取出すことができる。濾取されたジアステレオマー塩は、必要に応じ  
15 て再結晶を施してもよい。

本発明の光学活性なフルルビプロフェンの製造方法においては、次いで、得られたジアステレオマー塩を第二溶媒中で酸処理する。

本発明に用いられる第二溶媒は、疎水性溶媒または水である。疎水性溶媒の例としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチルエステル、エチ  
20 ルエーテル、イソプロピルエーテル、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ヘキサン、ヘプタン、およびオクタンが挙げられる。疎水性溶媒を用いる場合には、得られるフルルビプロフェンを溶解し得る量であれば、特に種類は限定されない。

本発明においては、上記第二溶媒にジアステレオマー塩を添加かつ分散させた後、酸を添加する。あるいは、この第二溶媒にジアステレオマー塩を分散させたものを、酸に添加してもよい。

本発明に用いられる酸の例としては、(希) 塩酸、(希) 硫酸、および(H希) 硝酸が挙げられる。使用される酸の量は特に限定されず、当業者によって適切な量が選択され得る。

酸の添加により、上記ジアステレオマー塩は複分解し、所望の絶対配置を  
5 有する光学活性なフルルビプロフェンを得ることができる。

その後、得られた光学活性なフルルビプロフェンを取出すための後処理が  
行われる。

まず、上記工程において、第二溶媒として疎水性溶媒を使用した場合の後  
処理について説明する。

10 酸の添加による複分解の後、さらに適切な量の上記と同様の疎水性溶媒を  
反応系内に添加し、抽出を行う。次いで、油層を回収し、必要に応じて、当  
業者が通常用いる手段によって水洗および乾燥を行う。その後、減圧下にて  
溶媒を除去し、得られた生成物を、例えば、ヘキサン、ヘプタン、オクタン  
などの石油系炭化水素でなる溶媒を用いて再結晶してもよい。このようにし  
15 て、光学純度が高められた所望の光学活性なフルルビプロフェンを得ること  
ができる。

次に、上記工程において、第二溶媒として水を使用した場合の後処理につ  
いて説明する。

20 この場合は、酸の添加による複分解の後、系内に析出した生成物を濾取す  
ることにより、光学純度が高められた所望の光学活性なフルルビプロフェン  
を得ることができる。

本発明を用いて得られる光学活性なフルルビプロフェンは、この一連の工  
程を経ることによって、好ましくは80%ee以上、より好ましくは90%  
ee以上の光学純度を有する。このことにより、上記一連の工程を繰り返す  
25 ことなく、極めて効率よく目的の光学活性なフルルビプロフェンを製造する  
ことができる。

なお、上記酸の添加による複分解の後、系内に残存する他方の絶対配置を有するフルルビプロフェン（例えば、フルルビプロフェンのラセミ体から(S)－フルルビプロフェンを製造した場合の系内に残存する(R)－フルルビプロフェン）は、国際公開第96/23759号公報に記載されるよう  
5 な手法を用いることにより、容易にフルルビプロフェンのラセミ体に再生することが可能である。よって、再生して得られたフルルビプロフェンのラセミ体を用いて、再度、本発明の方法を実施して、所望の光学活性を有するフルルビプロフェン（例えば、(S)－フルルビプロフェン）を得ることも可能である。その結果、光学活性なフルルビプロフェンの全体的な収率をさら  
10 に高めることもできる。

以下、本発明の実施例を記載する。しかし、これによって本発明は特に限定されない。

#### <実施例1>

15 6 mLのトルエン（第一溶媒）に、フルルビプロフェンのラセミ体2 g (8. 2 mmol)と(S)－3－メチル－2－フェニルブチルアミン0. 67 g (4. 1 mmol)とを添加し、攪拌しながら加熱溶解した。均一な溶液となった後、攪拌下にて放冷した。

放冷後、溶液中に結晶が析出した。この析出した結晶を含む状態のままで、  
20 溶液を室温で30分間攪拌し、その後結晶を濾別した。得られた結晶をトルエンで洗浄 (1 mL × 3回) し、乾燥させて、白色結晶（ジアステレオマー塩）を得た。このジアステレオマー塩の収量は1. 07 g (収率32. 1% : 使用したフルルビプロフェンのラセミ体に基づく) であり、融点は178. 6°C～180. 0°Cであった。

25 次いで、上記で得られたジアステレオマー塩の一部をトルエンに分散させ、希塩酸を加えた。その後、反応生成物をトルエンで抽出し、水洗および乾燥

した後、減圧下にてトルエンを留去し、残渣をヘキサンで結晶化させることにより、白色の結晶を得た。得られた結晶の旋光度を分析することにより、この結晶が (S) -フルルビプロフェンであることを確認した。得られた (S) -フルルビプロフェンの光学純度は 96.9% ee であった。

5 なお、上記光学純度は、次の条件で高速液体クロマトグラフィーにより測定した：CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社製）を使用し、移動相として 0.2M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 緩衝液（pH 2）／アセトニトリル = 65 / 35（容量比）を使用し、そして流速を 0.5 mL/分とした。検出波長は UV 254 nm とし、温度は室温で行った。

10

<実施例 2～10>

実施例 1において第一溶媒として使用したトルエンの代わりに、表 1 に示される第一溶媒を用いたこと以外は、実施例 1 と同様にして (S) -フルルビプロフェンを得た。各実施例において使用した第一溶媒、得られたジアステレオマー塩の収率、および得られた (S) -フルルビプロフェンの光学純度をそれぞれ表 1 に示す。

表1

	第一溶媒	ジアステレオマー塩の収率*1(%)	(S)-フルルビプロフェンの光学純度(%ee)
5	実施例2 メタノール	25.8	97.1
	実施例3 エタノール	37.7	96.9
	実施例4 イソプロパノール	44.9	58.5
	実施例5 酢酸エチル	40.7	75.3
	実施例6 メタノール水(メタノールと水との容量比=9:1)	29.1	98.5
	実施例7 エタノール水(エタノールと水との容量比=9:1)	33.6	98.4
	実施例8 イソプロピルエーテル	47.5	53.5
	実施例9 メチルt-ブチルエーテル	48.8	55.8
	実施例10 o-キシレン	29.7	96.2

\*1…使用したフルルビプロフェンのラセミ体を基準とする収率

15

表1に示すように、実施例2～10で得られたジアステレオマー塩はいずれも、実施例1の場合と同様に高い収率（理論最大値50%）で得られ、使用した(S)-3-メチル-2-フェニルブチルアミンが、ラセミ体中の(S)-フルルビプロフェンと効率よく塩を形成していることがわかる。さらに、実施例2～10で得られた(S)-フルルビプロフェンの光学純度はいずれも高く、一連の工程を1回行うのみで光学活性を高めることができた。特に、メタノール（実施例2）、エタノール（実施例3）ならびにこれらの含水溶媒（実施例6および7）を用いた系と、トルエン（実施例1）およびキシレン（実施例10）などの芳香族炭化水素溶媒を用いた系では、医薬品としての使用に満足され得る極めて高い光学純度を有する(S)-フルルビ

20

25

プロフェンを製造することができた。

<実施例 1 1 >

300 mLの90% (v/v) イソプロピルアルコール水溶液に、フルル  
5 ビプロフェンのラセミ体150 g (614 mmol) と (S)-3-メチル  
-2-フェニルブチルアミン50 g (307 mmol) とを添加し、攪拌し  
ながら加熱溶解した。その後、この溶液を攪拌下にて室温まで放冷した。

放冷後、溶液中に結晶が析出した。次いで、析出した結晶を含む状態で3  
0分間さらに攪拌を行い、結晶を濾取した。得られた結晶を90% (v/  
10 v) イソプロパノール水溶液で洗浄 (30 mL × 3回) し、乾燥させて、白  
色結晶 (ジアステレオマー塩) を得た。このジアステレオマー塩の収量は9  
5.4 g (収率38.1% : 使用したフルルビプロフェンのラセミ体に基づ  
く) であった。

次いで、上記で得られたジアステレオマー塩の一部を実施例 1 と同様にし  
15 て複分解および結晶化させて、(S)-フルルビプロフェンの結晶を得た。  
得られた (S)-フルルビプロフェンの光学純度は94.7% ee であった。

この (S)-フルルビプロフェンの光学純度を確認した後、再度、上記で  
得られたジアステレオマー塩の白色結晶80 gを、300 mLの90% (v  
o 1/v o 1) イソプロピルアルコール水溶液に加え、加熱溶解した後に、  
20 攪拌下にて室温まで冷却して再結晶を行った。析出した結晶を含む状態で3  
0分間攪拌した後、結晶を濾取した。得られた結晶を90% (v/v) イソ  
プロパノール水溶液で洗浄 (30 mL × 3回) し、乾燥させて、再度、白色  
結晶 (精製されたジアステレオマー塩) を得た。この精製されたジアステ  
レオマー塩の収量は75.2 g (収率94% : 再結晶に供したジアステレオマ  
25 れー塩に基づく) であった。

次いで、上記精製されたジアステレオマー塩の一部を実施例 1 と同様にし

て複分解および結晶化させて、(S) -フルルビプロフェンの結晶を得た。得られた(S) -フルルビプロフェンの光学純度は、99.5%eeを超えるものであった。

## 5 産業上の利用可能性

本発明によれば、フルルビプロフェンのラセミ体から、より少ない工程で光学純度の高いフルルビプロフェンを製造することができる。本発明の方法では、光学分割の手順を複数回繰り返す必要もなく、極めて効率的に所望の絶対配置を有するフルルビプロフェンを得ることができる。

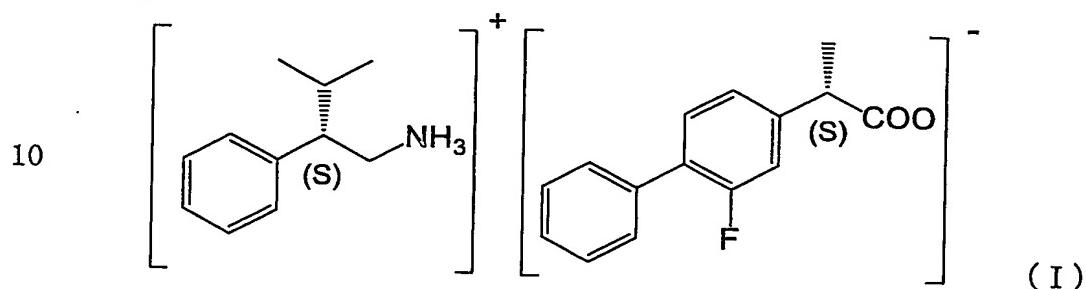
## 請求の範囲

1. 光学活性なフルルビプロフェンの製造方法であって、  
有機溶媒中で、フルルビプロフェンのラセミ体と、(S)－または(R)  
5 -3-メチル-2-フェニルブチルアミンとを混合して、ジアステレオマー  
塩を得る工程；および  
該ジアステレオマー塩を第二溶媒中で酸処理する工程；  
を包含する、方法。
- 10 2. 前記ジアステレオマー塩を得る工程において、(S)-3-メチル-2  
-フェニルブチルアミンが用いられる、請求項1に記載の方法。
- 15 3. 前記有機溶媒が、1個から3個の炭素数を有するアルコール、トルエン  
およびキシレンからなる群より選択される少なくとも1種の溶媒である、請  
求項1または2に記載の方法。
- 20 4. 前記有機溶媒が、含水溶媒である、請求項1から3のいずれかに記載の  
方法。
5. 前記含水溶媒が、20 v/v%以下の割合で水を含有する有機溶媒であ  
る、請求項1から4のいずれかに記載の方法。
- 25 6. 前記第二溶媒が疎水性溶媒または水である、請求項1から5のいずれか  
に記載の方法。
7. 有機溶媒中で、(S)－または(R)-3-メチル-2-フェニルブチ

ルアミンとフルルビプロフェンのラセミ体とを混合することにより得られる、ジアステレオマー塩。

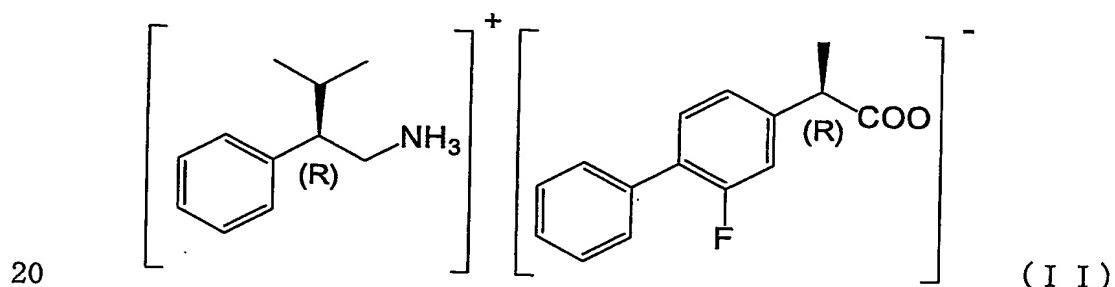
8. 前記 3-メチル-2-フェニルブチルアミンが S-配置を有する、請求  
5 項 7 に記載のジアステレオマー塩。

9. 以下の式 (I) :



で表されるジアステレオマー塩。

15 10. 以下の式 (II) :



で表されるジアステレオマー塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000442

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07C51/487, 57/58, 211/27, 209/88, C07B57/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C51/487, 57/58, 211/27, 209/88, C07B57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 1596032 A (THE BOOTS CO., LTD.), 19 August, 1981 (19.08.81), Claims; examples & US 4209638 A & DE 2809794 A1 & FR 2383155 A1 & JP 53-112841 A	1-10
Y	WO 94/12460 A1 (THE BOOTS CO., PLC.), 09 June, 1994 (09.06.94), Claims; page 4, line 30 to page 5, line 6; examples & EP 672030 A1 & US 5599969 A & JP 8-504193 A	1-10
Y	EP 703212 A1 (NAGASE & CO., LTD.), 27 March, 1996 (27.03.96), Claims; examples & US 5852209 A & JP 8-151344 A	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search  
01 April, 2004 (01.04.04)

Date of mailing of the international search report  
20 April, 2004 (20.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/000442

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-319252 A (Kuraray Co., Ltd.), 03 December, 1996 (03.12.96), Claims; examples (Family: none)	1-10

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07C51/487, 57/58, 211/27, 209/88, C07B57/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07C51/487, 57/58, 211/27, 209/88, C07B57/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	GB 1596032 A (THE BOOTS COMPANY LIMITED), 1981.08.19, Claims, Examples & US 4209638 A & DE 2809794 A1 & FR 2383155 A1 & JP 53-112841 A	1-10
Y	WO 94/12460 A1 (THE BOOTS COMPANY PLC), 1994.06.09, Claims, page 4 line 30 - page 5 line 6, Examples & EP 672030 A1 & US 5599969 A & JP 8-504193 A	1-10
Y	EP 703212 A1 (NAGASE & COMPANY, LTD.), 1996.03.27, Claims, Examples & US 5852209 A & JP 8-151344 A	1-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

01.04.2004

## 国際調査報告の発送日

20.4.2004

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

松本直子

4H 9546

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 8-319252 A(株式会社クラレ), 1996.12.03, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-10